

BAŞVURULARDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

27.10.2023

Deęişiklik Geçmiři

Versiyon No	Yürürlüęe Girdiđi Tarih	Açıklama
-	04.11.2022	İlk Yayım
1	23.06.2023	1. Revizyon
2	27.10.2023	2. Revizyon

İÇİNDEKİLER

KAPSAM	4
KISALTMALAR	4
ÖN İNCELEME BİRİMİ	5
BİYOLOJİK VE BİYOTEKNOLOJİK ÜRÜNLER BİRİMİ	7
FARMAKOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ	10
RUHSATLANDIRMA BİRİMİ	11
RUHSATLI İLAÇLAR BİRİMİ	14
KLİNİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ	16
RUHSAT ÖNCESİ TEKNOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ	18
BİYOYARARLANIM/BİYOEŞDEĞERLİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ.....	22
ÖNEMLİ NOT 1	23
ÖNEMLİ NOT 2	23
ÖNEMLİ NOT 3	23

KAPSAM

Söz konusu doküman paydaşlarımız tarafından başvurular sırasında dikkat edilmesi gereken hususları içermektedir. Paydaşlarımızı yönlendirme amaçlı bu dokümanın yasal olarak bağlayıcılığı bulunmamaktadır.

KISALTMALAR

BY/BE: Biyoyararlanım / Biyoeşdeğerlik

CEP: Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopeia

CPP: Certificate of Pharmaceutical Product

CTD: Common Technical Document

EBYS: Elektronik Belge Yönetim Sistemi

EMA: European Medicines Agency

EMAD: Etkin Madde Ana Dosyası

GDO: Genetiği Değiştirilmiş Organizma

GMP: Good Manufacturing Practices

ICH: International Council for Harmonisation

KÜB: Kısa Ürün Bilgisi

KT: Kullanma Talimatı

PIL: Patient Information Leaflet

RYP: Risk Yönetim Planı

SPC: Summary of Product Characteristics

SLOT: Süreç Bekleme Listesi

PYRDR: Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu

ÖN İNCELEME BİRİMİ

1. CTD Birimine yapılacak Ruhsat Başvuru dosyaları *Elektronik Ruhsat Başvurusu İçin Dosya Gerekliliklerine İlişkin Kılavuz* doğrultusunda başvuru tipine göre ilgili tüm modülleri ve alt başlıkları içerecek şekilde hazırlanmalıdır. Bilgi verilmesi gerekmeyen bölümlere 'Geçerli değildir' ibaresi yazılmalıdır.
2. Ruhsat başvurusunda dosya bilgilerinde bulunması gereken ancak temin edilemeyen herhangi bir belge düzeltilmiş başvuruda sunulmalı, ruhsat başvurusuna ilave başvuru yapılmamalıdır. İlave başvuruların içerdiği belgeler dosya modüllerinde yer alamayacağından, bu başvurular kabul edilmemektedir. CTD Ön Değerlendirme sonucunda eksiklik yazılan başvurular için ikinci ön inceleme başvurusu Yönetmelik gereği 30 gün içinde yapılmalıdır.
3. EBYS'de düzeltilmiş başvurular da CTD formatında eklenmelidir. Düzeltmeler yazı ekinde değil düzeltilmiş başvuru dosyası formatıyla verilmelidir.
4. Başvuru türü altında yer alan referans tıbbi ürünün hangi ülkede ruhsatlı olduğu ve ilk ruhsatlandırma tarihi belirtilmelidir.
5. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Madde 9, 1-b hibrit başvurularında 'referans tıbbi ürün ile mukayese edilen farklılık(lar)' bölümünde referans tıbbi ürün ile ambalaj boyutu farklılıkları "Diğer farklılıklar" bölümünde mutlaka belirtilmelidir.
6. Ruhsat başvurusunda bulunan ürünün yasal durumunun belirli özel alanlarda kullanılmak üzere kısıtlanmış reçeteye tabi olması durumunda, bu durum Başvuru Formu 2.3.2'de belirtilmelidir.
7. Türkiye dışında yetkili bir otorite tarafından düzenlenen resmi belgelerin (üretim yeri izin belgesi, GMP, CPP belgeleri, ruhsatname gibi) apostilli veya konsolosluk onaylı olarak sunulması gereklidir.
8. Ruhsat başvuru dosyalarında Modül 1, Modül 2, Modül 3, Modül 4, Modül 5'te yer alan dosya bilgilerinin birbiri ile uyumlu olacak şekilde düzenlenmeleri gerekmektedir.
9. Başvuru Formu 2.2.3 Kap, kapak ve uygulama cihaz(lar)ı bölümü ile KÜB/KT bilgileri uyumlu olmalıdır.
10. Başvuru Formu 2.6.2 bölümünde sadece 'tıbbi ürünün imalat sürecinde kullanılmış olan veya içinde var olan hayvan/insan kaynaklı materyaller' belirtilmeli, insan/hayvan kaynaklı materyal olması durumunda adı, fonksiyonu vs. doldurulmalı, olmaması

durumunda 'Hiçbirisi yok' seçeneği işaretlenmeli, bu bilgiler başvuru dosyası ile uyumlu olmalıdır.

11. Ek 6.22 bölümünde sunulan Fason Üretim Sözleşmesi'ne imza atan yetkililere ait sicil tasdiknameleri sunulmalıdır.
12. Modül 3.P.7'de bitmiş ürün ambalaj spesifikasyonları ve analiz sertifikaları sunulmalıdır.
13. Başvuruda bulunan tıbbi ürünün tıbbi cihaz içermesi durumunda, tıbbi cihaza ait CE sertifikası veya Onaylanmış Kuruluş görüşü olmaması durumunda bile Başvuru Formu 2.2.4 bölümünün mutlaka doldurulması gerekmektedir.
14. Yardımcı maddelere ait analiz sertifikaları Modül 3.2.P.4.4 bölümünde sunulmalıdır.
15. Yeni bir etkin madde içeren ilaçlar, biyoteknolojik ilaçlar, biyobenzer ilaçlar ve referans tıbbi ilaç için ilave risk minimizasyonu etkinliklerinin gerekliliği tespit edilmiş eşdeğer ilaçların ruhsat başvurusu sırasında, risk yönetim planı sunulmalıdır.
16. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 8 inci madde birinci fıkrasının (n, o, ö) bendi gereği yapılan Ortak Pazarlama başvurusu ise, Ortak Pazarlama Ruhsat Başvurusunda Bulunulan Beşeri Tıbbi Ürünler İçin Beyan ve Taahhüt (Ortak Pazarlanan Beşeri Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz Ek-2) Başvuru Formu Ek 6.21'e konulmalıdır.

BİYOLOJİK VE BİYOTEKNOLOJİK ÜRÜNLER BİRİMİ

1. Başvuruya konu ürün isminin üst yazı, başvuru formu ve ürünün isminin geçtiği dokümanlarda ruhsatnamede yer aldığı şekliyle yazılması gerekmektedir.
2. Varyasyon başvuru tipinin üst yazıda ve başvuru formunda uyumlu olarak yer alması gerekmektedir.
3. Varyasyon başvurularında yalnızca varyasyon ile ilgili bilgi ve belgelerin ek olarak sunulması gerekmektedir.
4. Varyasyon başvuruları için ilgili maddenin şartlarının sağlandığını gösteren başvuru formundaki beyanların işaretlenmiş olarak sunulması gerekmektedir.
5. Varyasyon başvurularında üst yazıda ekler belirtilirken her bir ek isminin ayrı ayrı yazılmasına dikkat edilmesi ve üst yazıda belirtilen tüm eklerin EBYS'ye yüklendiğinin kontrolünün sağlanması gerekmektedir.
6. Kurumumuzca yazılan eksiklik yazısına EBYS üzerinden aynı takip numarası ile cevap verilmesi gerekmektedir.
7. Aynı varyasyon konusuna sahip farklı ürünler için aynı tarihte başvuru yapılması gerekmektedir.
8. “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz”da sunulması gereken belgeler kısmında yer alan maddelerin, maddede belirtildiği şekilde sunulması hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir. Örneğin, seri analiz sonuçlarının tablo halinde karşılaştırmalı olarak sunulması yazıyorken karşılaştırma yapmadan sonuçların sunulması veya en az 2 seri stabilite verisi sunulması gerekliliği varken tek seride veri sunulması.
9. Başvuruda sağlanması gereken belgeler arasında olmasına rağmen onaylı serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonlarının genelde sunulmadığı görülmektedir. Seri analizi veya stabilite sunulması durumunda, onaylı serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonlarının da sunulması gerekmektedir.
10. “Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz”da yer alan maddelerden, herhangi bir şartı sağlanamayarak Tip IA’dan Tip IB’ye veya Tip II’ye yükseltilebilir başvurularda (Örneğin: Tip IA-B.I.a.2.a’dan Tip IB-B.I.a.2.z’ye), şartı sağlanamayan varyasyon maddesinde sunulması gereken belgelerin tamamının (Örneğin: Tip IA-B.I.a.2.a’dan Tip IB-B.I.a.2.z’ye yükseltilebilir bir

başvuruda Tip IA-B.I.a.2.a maddesinde sağlanması gereken belgelerin) sunulması gerekmektedir. Bunun yanında Kurum tarafından ek belge talep edilebilir.

11. Kan ürünü veya kan ürünü içeren beşeri tıbbi ürünler için Plazma Ana Dosyası (PMF) güncellemelerinin yıllık olarak ve varsa ara güncellemelerin eş zamanlı düzenli olarak yapılmasına dikkat edilmesi gerekmektedir.
12. Grup varyasyon yapıldığında her bir başvuru için ayrı tahakkuk ücreti yatırılması; konu olarak her bir başvurunun üst yazıda ayrıca belirtilmesi gerekmektedir.
13. *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzunda* yer alan değişikliklere ilişkin sağlanması gereken şartlar başlığında yer alan “test yöntemi, bir biyolojik/ immünolojik/ immünokimyasal yöntem veya biyolojik reaktif kullanılan bir yöntem olmamalıdır (test yöntemi, standart farmakope mikrobiyolojik yöntemlerini içermez).” şartının sıklıkla gözden kaçırıldığı ve başvurunun Tip IA olarak yapıldığı görülmektedir. Bu şartın sağlanmadığı başvurular reddedilmektedir. Başvurularda kılavuzda belirtilen tüm şartlar sağlandığından emin olunmalıdır.
14. Bazı başvuru dosya içeriklerinde, başvuru yapılan üründen bağımsız farklı ürünlere ait çalışmaların da sunulduğu görülmektedir. Başvurularda yalnızca başvurusunda bulunulan ürüne ilişkin bilgi ve bulguların sunulması gerekmektedir.
15. Farmasötik gelişimden itibaren üretilen tüm serilere ait seri boyutu bilgilerinin sunulması gerekmektedir.
16. Saklamaya özel koşulları olan ürünler için, talep edilen özel koşullara yönelik stabilite çalışmalarının sunulmuş olması (rekonstitüsyon/seyreltme sonrası raf ömrü, alternatif raf ömrü, açıklıktan sonraki raf ömrü) gerekmektedir.
17. Ürünlere ait stres stabilite çalışmalarının sunulması gerekmektedir (örn. Işığa karşı duyarlı ürünler için fotostabilite çalışmalarının sunulması).
18. Dosyada yapılan çalışmalara ait sonuçların ilgili analizle ilgili kabul kriteri aralıkları ile birlikte sunulması gerekmektedir.
19. Dosyada yapılan çalışmalara ait sonuçların yalnızca «uygun» ifadesi ile belirtilmemesi, nicel olarak veri sunulması gerekmektedir.
20. Sunulan kromatogram, jel görüntüleri vb.nin okunaklı ve seçilebilir olarak sunulması gerekmektedir.
21. Biyobenzer karşılaştırma çalışmalarında referans tıbbi ürün yerine referans standart kullanılmaması gerekmektedir.

22. Ürünlerin primer ambalajla geçimliliğine dair çalışmalar ile ekstrakte olabilen ve sızabilen maddelere ilişkin gerekli çalışmaların yapılmış ve sonuçlarının sunulmuş olması gerekmektedir.
23. Klinik öncesi incelemenin bir parçası olarak, *in vitro* aktivite ve bağlanma çalışmalarında benzerliği kanıtlayacak şekilde yeterli seri sayısında ürünle karşılaştırma yapılması gerekmektedir.
24. Klinik çalışmalarda hasta sayısı belirleme ve hasta dışlama kriterlerinin ayrıntılı olarak açıklanması gerekmektedir.
25. Klinik çalışmalarda kullanılan serilere ait ayrıntılı bilgi verilmesi (seri numarası, üretim yeri, etkin madde kaynağı, analiz sertifikası) gerekmektedir.
26. *In vivo* çalışmalarda hayvan modelinin doğru seçilmesi gerekmektedir.
27. Tüm klinik öncesi ve klinik çalışmaları içeren özet tabloların ilgili modül başında sunulması gerekmektedir.
28. Kalite özelliklerindeki önemli farklılıkları gerekçelendirmek için klinik verilerin kullanılmak istenmemesi gerekmektedir.

FARMAKOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

1. Varyasyon başvuru tipi üst yazıda ve başvuru formunda uyumlu olarak yer alması gerekmektedir.
2. Başvuruya konu ürün isminin üst yazı, başvuru formu ve KÜB/KT metinlerinde ruhsatnamede yer aldığı şekliyle yazılması gerekmektedir.
3. Tüm başvurularda KÜB/KT Değerlendirme Başvuru Formunun eksiksiz doldurulması ve ek olarak eklenmesi gereklidir. Üst yazıda KÜB/KT Değerlendirme Başvuru Formundaki bilgilerin doğruluğunun taahhüt edilmesi gerekmektedir.
4. Tüm başvurularda ürünün hayvansal kaynak içerip içermediğinin ve içeriyorsa kaynağın ne olduğunun belirtilip doğruluğunun taahhüt edilmesi gerekmektedir.
5. Üst yazıda belirtilen tüm eklerin EBYS'ye yüklendiğinin kontrolünün sağlanması gerekmektedir.
6. KÜB ve KT metinlerinin renkli ve temiz olarak ayrı ayrı PDF dosyaları şeklinde eklere eklenmesi gerekmektedir.
7. Firma başvurusuna yazılan Kurum yazısına EBYS üzerinden cevap verirken aynı takip numarası ile ilerlenmesi gerekmektedir.
8. Ürünün tüm formları ve yitilikleri için aynı tarihte başvuru yapılması gerekmektedir.
9. Ürünün değerlendirmesi devam eden bir başvurusu varken yeniden başvuru yapması gereken bir durum oluşursa, devam eden başvurunun ilgi tutulması gerekmektedir.

RUHSATLANDIRMA BİRİMİ

1. Ürünün Türkiye'ye ithali, ruhsatlandırılması ve satışı konusunda tek yetkili olduğunu gösteren ve «exclusively» ifadesini içeren, lisansör firma tarafından verilmiş yetki belgesinin sunulması gerekmektedir.
2. Ürünün diğer ülkelerden alınmış sağlık otoritelerince onaylı ruhsat örneğinde yer alan ruhsat sahibi bilgilerinin, yetki belgesini veren lisansör firma bilgilerinden farklı olduğu durumlarda bu iki firma arasındaki ilişkinin gösterildiği belgenin sunulması gerekmektedir.
3. Yeni etkin madde içeren, biyoteknolojik, biyobenzer ilaçlar ve referans ilaç için ilave risk minimizasyonu etkinliklerinin gerekliliği belirlenmiş eş değer ilaçlar için, ayrıca sürecin herhangi bir evresinde ilave farmakovijilans veya ilave risk taşıyan ilaçlar için Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi ilgili birimine Risk Yönetim Planının sunulması onay alınması gerekmektedir.
4. Risk Yönetim Planı onayı almak üzere Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesine başvuru yapılması gerekmektedir.
5. Dış ambalajda kabartma yazısı (Braille) uygulanması, ilgili uzmanın Braille alfabesine ait yetkinliğini gösteren onaylı belge, ambalajda yer alan kabartma yazı ile yazılması gereken bilgilerin Türkçe karşılığına uygunluğunu gösteren ilgili uzman tarafından onaylanan belge ile birlikte dış ambalajda kabartma yazısı (Braille) eklenmesi gerekmektedir.
6. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri ve Kullanma Talimatına, Okunabilirliklerine ve Yardımcı Maddelere İlişkin Kılavuz gereği; okunabilirlik testi verilerinin 27.11.2017 tarihinde yayınlanan duyuruda belirtilen taahhüdü de içerecek şekilde tarafımıza sunulması gerekmektedir.
7. EBYS veri girişinin ürün bilgisi ile uyumlu olacak, etkin madde ve bitmiş ürün üretim yerleri bilgisi de sistemde yer alacak şekilde, ruhsat kesim öncesi yapılması gerekmektedir.
8. Başvuru dosyasında yer alan resmi belgelerinin (özellikle GMP belgelerinin) güncel olup olmadığının takibinin yapılması ve güncel belgelerin sunulması gerekmektedir.
9. Ruhsat harç ücretinin ruhsatlandırma sürecinin tamamlandığı seneye ait tarife üzerinden yatırılması gerektiğinden, ruhsatlandırma süreci tamamlandığı sene harç

farkı oluşup oluşmadığının takibinin yapılması ve fark oluşması durumunda fark ücretinin yatırılması gerekmektedir.

10. Vergi Dairesine yatırılacak olan ruhsat harcı için tahakkuk talebinde bulunulmamalıdır. Ruhsat harcı için tahakkuk fişi yerine vergi alındısının gönderilmesi gerekmektedir.
11. Ruhsatlandırma sonrası onaylanmak ve yayınlanmak üzere gönderilen KÜB/KT'lere ruhsat tarih ve ruhsat numarasının eklenmesi gerekmektedir.
12. İlgili yönetmeliğin 13üncü maddesi (c) bendi doğrultusunda istenen bilgi ve belgelere otuz gün içerisinde cevap/taahhüt verilmelidir. Kurumumuzca bilgi/belge talep edildiği evrak tarihinin ertesi günü; ilk gün olarak değerlendirilir. Otuz gün takvim günü olarak dikkate alınmalıdır. Otuzuncu günün resmi tatil/hafta sonu tatiline denk geldiği durumda tatili takip eden ilk mesai günü otuzuncu gün olarak değerlendirilir.
13. Ruhsat (Yerli Üretilen Ürün) Başvurusu doküman tipi üzerinden yapılan başvuruların ilgili ücret ödenmedikçe belgeleşmediği unutulmamalıdır. Otuz gün içerisinde cevap verilirken söz konusu duruma dikkat edilmesi gerekmektedir.
14. Kurumumuzca bildirilen eksiklikler için bilgi ve belgelerin sunulmadığı durumda sunulacak taahhüt için net tarihin belirtilmesi, belgeler tamamlanınca sunulacak vb. şeklinde taahhüt sunulmaması gerekmektedir.
15. Kurumumuzca bildirilen eksiklikler için bir kısmına cevap verilip, bir kısmı için taahhüt sunulmaması gerekmektedir. Bildirilen tüm eksikliklere tek başvuru ile cevap verilmesi gerekmektedir.
16. Farklı birimlerce değerlendirilen ve ayrı üst yazılarla bildirilen eksiklikler için tek evrak girişi ile cevap verilmemesi gerekmektedir. Her eksiklik yazısı için ayrı ayrı cevap evrakı düzenlenerek başvuru yapılmalıdır.
17. Üst yazıda belirtilen tüm eklerin EBYS sistemine yüklendiğinin kontrolünün sağlanması gerekmektedir.
18. Satış izni başvurularında;
 - a. Ruhsat gönderme yazısında belirtilen ve satış izni yapılmadan önce tamamlanması bildirilen hususlar yerine getirilmeden satış izni için başvurusu yapılmaması gerekmektedir.
 - b. Onaylanan KT/ambalajdan farklı KT/ambalaj örnekleri ile başvuru yapılmaması gerekmektedir.

- c. Ruhsat tarih/no, karekod alanı, barkod bilgileri bulunmayan ambalaj örneklerinin sunulmaması gerekmektedir.
- d. Depolama yerine ait bilgi ve belgelerin başvuru ekinde sunulması gerekmektedir.
- e. Sorumluluk Hizmet Paylaşım Belgesinde imzası bulunan yetkililerin sunulan ticari sicil tasdiknamelerinde isimlerinin yer alması ve yetkili kişilerce imzalanmış olması gerekmektedir.

RUHSATLI İLAÇLAR BİRİMİ

1. Kurumumuza sunulan cevap başvurularında; ilgi yazının sadece ek olarak sunulmaması, ilgi yazının EBYS'den seçilerek elektronik evrak olarak eklenmesi gerekmektedir.
2. Başvuru eklerinin sadece «Ek-1» şeklinde isimlendirilmemesi; “Ek-1 ruhsatname sureti” veya “ruhsatname sureti” şeklinde isimlendirilmesi gerekmektedir.
3. Başvuru üst yazılarındaki ilgilerde Kurumumuza başvuru yapıldığında EBYS tarafında verilen takip numaraları ve sayılarının yerine firmanın kendi kullandığı belge yönetim sisteminde oluşturulan sayıların kullanılmaması gerekmektedir.
4. Kurumca bildirilen yazılara cevaben sunulan evrakların bildirim yapıldığı ilgili birime sunulması gerekmektedir.
5. Farmakolojik Değerlendirme Biriminden KÜB/KT'nin güncel olduğuna dair onay yazısı, Farmakovijilans Risk Yönetimi Biriminden PYRDR onayı ve Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Biriminden kalite bilgisi özeti onayı alınmadan Ruhsatlı İlaçlar Birimine ruhsat yenileme başvurusu yapılmaması gerekmektedir.
6. Ruhsat yenileme ve ruhsat devir başvurularında ruhsatname/sertifika belirtilen üretim tesislerine ait, ruhsatnamede kayıtlı faaliyetleri ayrıntılı gösteren, 03.12.2021 tarihli «Yurt içi Üretim Tesisleri GMP Sertifikaları» ve «Yurt Dışı GMP Denetimleri ve Sertifikasyon Süreçleri Hakkında Pandemi Sürecinde Uygulanacak Ek Tedbirler» konulu duyurularımızda belirtilen hükümlere uygun, güncel ve geçerliliğini koruyan GMP belgelerinin sunulması gerekmektedir.
7. Herhangi bir sözleşme sunulması durumunda, başvuru ekinde sözleşmeye taraf firmaların yetkililerini gösteren sicil tasdiknamelerinin sunulması gerekmektedir.
8. Kurumumuza yapılan başvurularda doğru doküman tiplerinin seçildiğinin kontrol edilmesi gerekmektedir.
9. Eksik evrak başvuruları için “Eksik Evrak Başvurusu (Fiziksel evrak gerektirmeyen)” veya «Eksik Evrak Başvurusu (Fiziksel evrak gerektiren)» doküman tiplerinin kullanılması gerekmektedir. Bu doküman tipleri yerine «Uygulamaya Geçiş ve Taahhütler» başvuru tipinin eksik evrak sunumu için kullanılmaması gerekmektedir.
10. Stok KÜB/KT kullanım taleplerinde karşılaştırmalı ve renkli KÜB/KT'nin gönderilmesi gerekmektedir.
11. Satış izni başvurularında sunulan KT'nin Kurumumuz tarafından onaylanmış dizayn/formatta KT olarak sunulması gerekmektedir.

12. Ruhsatname/sertifika aslı gerektiren başvurularda, elektronik başvuruya da ruhsatname/sertifika suretinin eklenmesi gerekmektedir.
13. 02.09.2022 tarihli Nitrozamin Safsızlıkları Hakkında Bilgilendirme duyurusu doğrultusunda ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için “Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Birimi” ne, ruhsatlandırma süreçleri devam eden beşeri tıbbi ürünler için ise “Ruhsatlandırma Birimi”ne başvuru yapılması gerekmektedir.
14. Ruhsat devri öncesinde ürüne ilişkin tüm varyasyonların ilgili tarih itibari ile sonuçlanmış olması esastır. Ancak devir başvurusu sonrasında güncelleme gerekliliği tespit edilen hususlara ilişkin varyasyon başvuruları mevcut Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği 26 ncı maddesinin ikinci fıkrasının (b) bendi “*Ancak Kurum tarafından gerekli görülen hallerde, mevcut ürün dosyasına ilişkin olarak güncellemeler ve varsa eksikliklerin giderilmesine yönelik işlemler için başvuru yapılması talep edilebilir.*” hükmüne istinaden; Ruhsatlı İlaçlar Birimine, Ruhsat Devri (İdari) Tip IA ve Ruhsat Devri (İdari) Tip IB; Ruhsatlı İlaçlar Teknolojik Değerlendirme Birimine ise Ruhsat Devri (Kalite) Tip II doküman tipleri üzerinden başvuru yapılabilecektir.

KLİNİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

1. Ruhsat başvuru dosyası CTD Modül 5 literatürler bölümüne klinik özet ile uyumlu olmayan ve bilimsel açıdan yeterli ve güncel olmayan literatür eklenmemesi gerekmektedir.
2. Sunulan literatürlerin listesinin modül 5.4 ün başına eklenmesi, literatür pdf'lerinin isimlendirilmesi, talep edilen endikasyon ve pozolojiyi destekleyen literatürün etkililik ve güvenilirlik açısından sınıflandırılarak sunulması gerekmektedir.
3. Ruhsatlı beşeri tıbbi ürünlerin KÜB/KT bilgilerine endikasyon ve pozoloji ilavesi için sunulan varyasyon başvurularında ilgili literatürler sunulmalı; ilişkisiz, okunamayan, güncel olmayan literatür sunulmamalıdır.
4. Kullanma Talimatı hazırlanırken terminoloji hastaya yönelik kullanılmalıdır.
5. Beşeri tıbbi ürünlerin KÜB/KT bilgilerinde farmasötik form dikkate alınmadan bölünmüş dozlarda kullanım bilgileri verilmemelidir (Çentikli olmayan tablet, saşe gibi bölünemeyen farmasötik formlarda yarım ya da çeyrek doz önerilmesi).
6. İlk başvuru ve cevap başvurularında literatür ya da klinik çalışma eşliğinde talep edilen değişikliklerin renkli gösterildiği KÜB/KT sunulmalıdır.
7. Klinik Değerlendirme Birimine muadili olmayan ambalaj büyüklüğü *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuz* doğrultusunda varyasyon başvurusu BII.e.5 a 1' e göre yapılmaktadır. Ancak bu başvuruların *Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerdeki Varyasyonlara Dair Kılavuzu* doğrultusunda BII.e.5 a 2'den yapılması gerekmektedir. Yapılan başvuruda tedavi süresi dikkate alınması gerekmektedir.
8. CTD dosyalarında ve KÜB güncellemelerinde referans ürüne ait sağlık otoritesince onaylı SPC, PIL sunulması gerekmektedir. İlgili doküman CTD dosyasında Modül 1/ek 6.23 ve Modül 1/ 1.3.5'te yer alması gerekmektedir.
9. CTD dosyasında sunulan referans ürüne ait KÜB/KT veya orijinal SPC/PIL dışında farklı bir referans ürüne ait KÜB/KT ya da SPC/PIL sunulmaması gerekmektedir.
10. Ruhsat başvurusu yapılmadan önce TİTCK web sitesinde yayımlı olan etkin maddeye ilişkin sendika dernek duyuruları dikkate alınarak ürüne ilişkin KÜB KT düzenlenmelidir.
11. Devam eden klinik çalışmaların tasarımına ilişkin bilimsel tavsiye talebi olması halinde sorular, yalnızca çalışma tasarımı değişikliklerinin hala mümkün olduğu ve önerilen olası değişikliklerin çalışmanın bütünlüğünü etkilemeyeceği varsayımı altında sorulmalıdır. Bu

tür sorular usulüne uygun olarak gerekçelendirilmeli ve herhangi bir olası protokol değişikliğinin çalışma bütünlüğü üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır. Artık değiştirilemeyen çalışma tasarım öğelerinin kabul edilebilirliği, ruhsat başvurusu sırasında bir değerlendirme konusudur.

12. Bilimsel tavsiye başvuru yapılırken başvuru formu eksiksiz olarak doldurulmalı ve eklerin listesi sunulmalıdır.

RUHSAT ÖNCESİ TEKNOLOJİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

1. Bitmiş ürün üretim yönteminde yer alan filtrasyon yöntemine ilişkin bilgilerin (filtre seçimi, materyali, boyutu, uygunluğu ve filtre bütünlüğü vs) eksiksiz verilmesi gerekmektedir.
2. Ürünlerin primer ambalajla geçimliliğine dair çalışmalar ile ekstrakte olabilen ve sızabilen maddelere ilişkin gerekli çalışmaların yapılmış ve sonuçlarının sunulmuş olması gerekmektedir.
3. Bulk bekletme süresi hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir.
4. Proses validasyonunda ekipman bilgilerinin yer alması (Pilot/ ticari serilerin üretildiği/üretileceği ekipmanların ve varsa scale-up planı) gerekmektedir.
5. Stabilitate tablolarında seri üretim tarihi, boyutu, analiz tarihinin net olarak belirtilmesi gerekmektedir.
6. Safsızlık Karakterizasyonu (3.2.P.5.5) ve Spesifikasyon Doğrulama (3.2.P.5.6) bölümlerinin doldurulması gerekmektedir.
7. Bitkisel kaynaklı etken madde ve yardımcı maddeler için GDO beyanı sunulması gerekmektedir.
8. Bitmiş ürün spesifikasyon parametre ve limitlerinin ilgili Farmakope monografi ve kılavuzlara göre (gerekli olduğu durumlarda bilimsel literatür ve ürün değerlendirme raporlarına göre) belirlenmesi gerekmektedir.
9. Bitmiş ürüne ait impürite ve limitlerin Farmakope bitmiş ürün monografi veya ICH kılavuzları doğrultusunda belirlenmesi gerekmektedir.
10. Antimikrobiyal etkinlik testi sonuçlarının Farmakope doğrultusunda sunulması gerekmektedir.
11. İlgili kılavuz gereği, *çok dozlu ürünlerde* kullanım sırasında raf ömrü belirlemesinin uygun yapılması (Referans ürüne benzer veya ürüne spesifik şartlar, Mikrobiyolojik kalitesi veya spesifikasyon parametrelerinde limit dışı değer tespiti) gerekmektedir.

12. Etkin madde tedarikçisi ve ruhsat sahibi tarafından sunulan spesifikasyonlar ile ilgili olarak dosyada sunulan EMAD ve Modül 3.2.S bölümlerinde farklılık olmaması (ilgili EMA kılavuzlarında izin verilen hususlar dışında) gerekmektedir.
13. CEP'li etkin maddeler için başvuru dosyası Modül 3.2.S.3.2. impürite kısmının organik safsızlıkların kimyasal yapısı, kaynağı (Örn: proses, degradasyon vb.), inorganik safsızlıkları, kalıntı çözücüler, elementel safsızlıkları ve varsa genotoksik safsızlıkları belirtilerek sunulması gerekmektedir.
14. Etkin madde ara üreticileri ve GMP belgelerinin sunulması (Modül 3.2.S, başvuru formu, Modül 1 ekler 6.8) gerekmektedir.
15. Etkin madde spesifikasyon parametre ve limitlerinin ilgili Farmakope monografi ve kılavuzlara göre, gerekli olduğu durumlarda bilimsel literatür ve ürün değerlendirme raporlarına göre belirlenmesi gerekmektedir.
16. Sentetik etkin maddelerin impürite ve limitlerinin Farmakope etkin madde monografi veya ICH kılavuzları doğrultusunda belirlenmesi gerekmektedir.
17. CEP'li etkin madde spesifikasyonları için CEP'te belirtilmeyen parametreler için çalışma sonuçlarının dosyada sunulması gerekmektedir.
18. Bitmiş ürün analitik prosedür bölümünde spesifikasyonlarda bulunan tüm parametrelere ait analiz kontrol yöntemlerinin ayrıntılı bir şekilde sunulması gerekmektedir.
19. Bitmiş ürün ve etkin madde spesifikasyonlarında bulunan parametreler için analiz kontrol yöntemine ait validasyon çalışmalarının ilgili kaynaklar (Örn: ICH Q2R1, farmakopeler) doğrultusunda yapılması gerekmektedir.
20. Bitmiş ürün ve etkin madde analitik validasyon protokolünün sunulması gerekmektedir.
21. Analitik metot transferi için metot geliştiren ve transfer eden yerlerin açık bir şekilde belirtilmesi ve yöntemi geliştiren firmaya ait validasyon raporu ve istatistiksel verileri içeren metot transfer raporu sunulması gerekmektedir.
22. Etkin madde analitik prosedür bölümünde spesifikasyonda bulunan tüm parametreler için etkin madde üreticisine ait analiz kontrol yöntemlerinin ayrıntılı bir şekilde sunulması gerekmektedir.

23. Etkin madde için sunulan seri analiz tabloları “Guideline on the chemistry of active substances” kılavuzuna göre “Üretim tarihi, seri boyutu ve numarası, üretim yeri ve analiz sonuçları” bilgilerini veya gerekli açıklamayı içermesi gerekmektedir.
24. Etkin madde API-mix olması durumunda “EMA Quality Working Party questions and answers on API mix” dokümanı doğrultusunda dosyanın ilgili kısımları hazırlanarak sunulmalıdır. 3.2.S/EMAD Bölümleri karışım içindeki etkin madde ve karışım için ayrı ayrı sunulması gerekmektedir.
25. “ICH Q11 Development and manufacture of drug substances ”kılavuzu doğrultusunda etkin madde sentez başlangıç maddesi seçimine ayrıntılı açıklama getirilmelidir. Sentez aşamalarında fermentasyon işlemi yer alan etkin maddeler için “Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu” doğrultusunda üretim yerleri, basamakları belirtilerek ilgili modül kısımları doldurulmalı ve GMP belgeleri sunulmalıdır.
- Etkin madde üretim tesisinden farklı bir tesiste gerçekleştirilen mikronizasyon, sterilizasyon, seri kontrol vb basamakların gerçekleştirildiği tesislerin ilgili kısımlarda belirtilmesi ve bu üretim yerlerine ait GMP belgelerinin sunulması gerekmektedir.
26. Etkin madde olası kiral safsızlıkları ve katı hal özellikleri 3.2.P.2.2 Farmasötik gelişim bölümünde “ICH Q6A Note For Guidance Specifications: Test Procedures And Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products: Chemical Substances” kılavuzundaki ilgili karar ağaçları doğrultusunda değerlendirilmesi gerekmektedir.
27. Steril etkin maddeler için sterilizasyon validasyonunu içeren etkin madde proses validasyon raporunun sunulması gerekmektedir.
28. Bitmiş ürün ve etkin maddeye ait 3.2.P.7 ve 3.2.S.7 kısımlarında ruhsat sahibi tarafından aşağıdaki ilgili bilgiler sunulmalıdır;
- *Bitmiş ürününün saklanması için kullanılan primer ambalaj ve varsa bulk ürün taşınmasına ait kap kapak sisteminin tanımını ve spesifikasyonunu belirtmelidir.,
 - *Kap, kapak ve desikatör dahil olmak üzere bütün primer ambalaj bileşenlerinin tanımı, materyali ve özellikleri belirtmelidir.,
 - *Fonksiyonel sekonder ambalaj bileşeni için spesifikasyon veya fonksiyonları ile ilgili özellikler hakkında ek bilgiler belirtmelidir (örn. ışıktan, nemden, oksijenden koruma).
 - *Tanımlama, teşhis, boyut, fiziksel ve kimyasal özellikler dahil kap kapak sistemi spesifikasyonları kontrol edilmelidir (ruhsat sahibi veya tedarikçi tarafından).

*Ürününün piyasa ambalajında herhangi bir ilişkili bileşen (örn. cihaz) varsa, bunlar açıklanmalı ve spesifikasyonu belirtilmeli, kılavuzlara göre gerekirse uygunluk beyanı/CE belgesi sunulmalıdır.

29. Bitmiş ürüne ait 3.2.P.4.1 kısımlarında ruhsat sahibi tarafından aşağıdaki ilgili bilgiler sunulmalıdır:

*Tüm ekşiyanların tanımı ve fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik kalitesi (kapsül kabukları ve bileşenleri, kaplama malzemeleri, renklendiriciler ve ampulleri doldurmada kullanılan gazlar dahil) farmakope veya Firma-içi spesifikasyonlar ile kontrol edilmelidir (ruhsat sahibi veya tedarikçi tarafından).

*Farmakopede olmayan tüm yardımcı maddeler (örn. Firma-içi yardımcı maddeler) için spesifikasyonlar sunulmalıdır.

*Genel olarak, bir Farmakope (USP, EP veya JP) yardımcı maddesi için herhangi bir spesifikasyon gerekli değildir. Yardımcı maddenin farmakope standart gerekliliklerine göre test edildiğini belirtilmelidir,

*Yardımcı maddenin işlevi ile ilgili olarak kabul edilen özellikler analiz edilmeli ve ayrıntılar sağlanmalıdır. AR-GE çalışmaları, yardımcı maddenin belirli bir özelliğinin işlevsellik için kritik olduğunu gösteriyorsa (örneğin, viskozitesi veya salımını kontrol eden yardımcı maddelerin partikül boyutu), bu özellik spesifikasyonlara dahil edilmelidir.

*Bazı ekşiyanlar için monograflardakilere ek olarak limitler belirtilerek (örn. inhalasyonda laktoz için PBD) uygunlukları hakkında yorum yapılmalıdır.

*Üründeki veya kapsül kabuklarındaki renklendiriciler, farmakope veya WHO spesifikasyonları veya EC Direktifi 231/2012 ile uyumlu olmalıdır.

BİYOYARARLANIM/BİYOEŞDEĞERLİK DEĞERLENDİRME BİRİMİ

1. Referans ürün temin belgesinin sunulması gerekmektedir.
2. Referans ürün temin belgesinde referans ürünün son kullanma tarihi ve seri numarasının yer alması, yer almıyorsa referans ürün temin belgesinin yanında son kullanma tarihi ve seri numarasının yer aldığı referans ürün ambalaj görsellerinin sunulması gerekmektedir.
3. Yitiliklerin biyomuafiyetini destekleyen *in vitro* çözünme testlerinin test biyoseri ve referans biyoseri ile karşılaştırmalı yapılarak sunulması gerekmektedir.
4. Know-How başvurularında *in vitro* çözünme hızı testleri için;
 - a. Biyodeşdeğerlik çalışması yapılan Test biyoseri ile referans biyoserinin
 - b. Türkiye’de üretilen seriler ile biyodeşdeğerlik çalışması yapılan test biyoserinin
 - c. Türkiye’de üretilen seriler ile referans biyoserinin karşılaştırılması gerekmektedir.
5. *İn vivo* çalışmalarda sunulan verilere ulaşımında sorun yaşanmaması için Modül 5 içerisinde İlgili klasörde sunulan pdf formatındaki dosyaların ayrıntılı olarak isimlendirilmesi ve başvuru sahibi tarafından düzenlenen BY/BE inceleme formunda ilgili verilerin yerinin belirtilmesi gerekmektedir.
6. *İn vitro* çalışmalarda farklı serilerde 12’li setler halinde gerçekleştirilen çalışmalardaki numunelere ait verilerin ve istatistiki değerlendirmelerin, ortalama olarak değil, tek tek sunulması gerekmektedir.
7. Analitik validasyon bulgularının, kromatogram/ spektrumların ve kromatogram/ spektrumlara ait açıklayıcı bilgilerin okunaklı bir şekilde sunulması gerekmektedir.
8. *İn vivo* çalışmalardan muafiyet durumunda başvurunun 5.3.1.2 bölümünde gerekli *in vitro* çalışmalar, muafiyet gerekçesi ve validasyon çalışmalarıyla birlikte sunulması gerekmektedir.
9. *İn vivo* muafiyeti destekleyen verilerin, analitik çalışmalar sonucu elde edilmesi ve sayısal olarak belirtilmesi (çözelti oluşumu vb.) gerekmektedir.
10. *İn vitro* analitik validasyon çalışmalarında kullanılan sistem cihazlarına ait kalibrasyon tarih bilgilerinin sunulması gerekmektedir.
11. Analitik validasyon çalışmalarında, validasyon çalışmasının yapıldığı tarih aralıkları belirtilmelidir.

ÖNEMLİ NOT 1

Ruhsatlandırılmış ürünlerde yürütülen süreçlere ilişkin yapılan varyasyon başvurularının başvuruya esas ilgili birime yapılmaması veya yanlış doküman tipi seçilmesi durumunda söz konusu başvuru değerlendirmeye alınmayacak olup başvuru ücreti iadesi yapılmayacaktır. Bu sebeple varyasyon başvurularının **doğru birime ve doğru doküman** tipi seçilerek yapılması gerekmektedir.

ÖNEMLİ NOT 2

Ruhsat başvurusunda bulunulan ithal ürünler için ruhsatlandırma süreci içerisinde; söz konusu ürüne ilişkin farklı bir sağlık otoritesi tarafından ruhsatlandırmaya esas düzenlenen değerlendirme raporlarının (halka açık veya gizli bilgilerin çıkarılmadığı değerlendirme raporları) ve pazarlama sonrası güvenilirlik verilerinin de değerlendirme süreçlerine katkı sağlayacağından dosyaya eklenmesi önerilmektedir.

ÖNEMLİ NOT 3

- İlaç Ruhsatlandırma Dairesi Başkanlığı'ndan alınacak randevu taleplerinin **yalnızca** ruhsatrandevu@titck.gov.tr adresine iletilmesi gerekmektedir. **Diğer e-posta adreslerine iletilen randevu talepleri dikkate alınmamaktadır.**
- Ruhsatlı beşeri ürünlerde tedarik sorunlarına yol açan varyasyon başvurularının önceliklendirilmesine ilişkin taleplerin **yalnızca** acil.varyasyon@titck.gov.tr adresine iletilmesi gerekmektedir. **Diğer e-posta adreslerine iletilen önceliklendirme talepleri dikkate alınmamaktadır.**
- Ruhsatlı beşeri ürünlerde tedarik sorunlarına yol açan varyasyon başvurularının önceliklendirilmesine ilişkin acil.varyasyon@titck.gov.tr adresine iletilen taleplerde; ürün ismi, başvuruya ait evrak takip numarası, başvurunun yapıldığı birimin adı, aciliyetin gerekçesi, **mevcut stok ve aylık tüketim bilgilerinin birlikte** yer alması gerekmektedir. Gereklilikleri karşılamayan talepler **öncelik değerlendirmesine alınmamaktadır.**

- Başvuru sahipleri tarafından yapılan başvurularda meydana gelen sistemsel arızalar ve başvuru esnasında oluşan hatalara ilişkin Bilgi Sistemleri Dairesi Başkanlığı ile iletişime geçilmesi gerekmektedir.